

TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Gravidez gemelar monocoriónica biamniótica: experiência do Hospital de Santa Maria nos últimos 5 anos

Nuno Maia das Neves

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Gravidez gemelar monocoriónica biamniótica: experiência do Hospital de Santa Maria nos últimos 5 anos

Nuno Maia das Neves

Orientado por:

Dr. Rui Marques de Carvalho

Junho'2017

Lista de abreviaturas

MCBA – Monocoriónica biamniótica

HSM – Hospital de Santa Maria

CHLN – Centro Hospitalar Lisboa Norte

CMMF – Consulta de Medicina Materno-Fetal

IMG – Interrupção médica da gravidez

PPT – Parto pré-termo

RCF – Restrição de crescimento fetal

STFF – Síndrome de transfusão feto-fetal

TAPS – Twin anemia-polycythemia sequence (sequência anemia-policitémia em gémeos)

TRAP – Twin reversed arterial perfusion (inversão da perfusão arterial dos gémeos/acardia fetal)

UCERN – Unidade de cuidados especiais de recém-nascidos

TOP – Termination of pregnancy

FGR – Fetal growth restriction

TTTS – Twin-twin transfusion syndrome

AA – Artério-arteriais (anastomoses)

AV – Artério-venosas (anastomoses)

VV – Veno-venosas (anastomoses)

RMA – Reprodução medicamente assistida

IG – Idade gestacional

IA – Índice de Apgar

ICSI – Injeção intra-citoplasmática de espermatozóide

Resumo

Objetivo: Estudo retrospectivo observacional das gestações gemelares MCBA vigiadas no HSM-CHLN, entre 2011 e 2016.

Materiais e métodos: Foi realizada uma análise retrospectiva das gestações gemelares monocoriônicas biamnióticas, vigiadas na CMMF do HSM-CHLN, entre 2011 e 2016, relativamente à história obstétrica e da gestação, complicações da gravidez e desempenho neonatal imediato. Para se obterem estes dados foram pesquisadas as bases de dados da CMMF e unidade de Ecografia do HSM e, em seguida, analisados os processos clínicos referentes a 64 casos, tendo a informação sido compilada e tratada para fins estatísticos descritivos e posterior contextualização na literatura.

Resultados: A idade materna média foi de 32,45 anos. Quanto à frequência das complicações: aborto precoce-1,56%; aborto tardio-6,25%; morte fetal ≥ 1 feto após as 22 semanas: 4,69%; IMG ≥ 1 feto: 7,81%; PPT: 60,94%; anomalias fetais ≥ 1 feto: 9,38%; crescimento discordante: 23,44%; RCF ≥ 1 feto: 20,31%; STFF: 12,5%; TAPS-0%; TRAP-0%. O peso médio do 1º e 2º gêmeo foi, respetivamente, 2016,42g e 2023,12g; 52,72% dos recém-nascidos apresentaram peso entre 1500-2500g; 17,43% <1500g, tendo havido necessidade de internamento na UCERN em 44,95% dos casos, uma taxa de nados mortos de 6,42% e de mortalidade global de 20,31%.

Conclusões: De uma maneira geral, a incidência de complicações na amostra estudada foi sobreponível à de outros estudos. Contudo, verificou-se uma maior mortalidade global, devido a um maior número de perdas fetais associadas às principais complicações. A gravidez MCBA deve ser entendida como uma gestação de alto risco, sendo indispensável a determinação da corionicidade de uma gestação gemelar tão cedo quanto possível, de forma a antever eventuais complicações e, se necessário, intervir atempadamente, de forma a diminuir o número de perdas fetais e melhorar o prognóstico dos sobreviventes.

Palavras-chave: gemelar, monocoriônica, biamniótica, complicações, mortalidade

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Objective: The aim of this work is to do a retrospective observational study of MCBA twin pregnancies followed in HSM-CHLN, between 2011 and 2016.

Material and Methods: A retrospective analysis of MCBA twin pregnancies, followed in the HSM-CHLN's CMMF, between 2011 and 2016, was carried out, focusing on the obstetric and gestation history, pregnancy complications and immediate neonatal performance. To get this data it was necessary to search in the HSM's CMMF and Ecografia databases. Sixty four clinic processes were analyzed and the information was treated and compiled in order to allow a descriptive statistical analysis and a posterior contextualization in the literature.

Results: The medium maternal age was 32,45 years. In terms of complications' frequency: early miscarriage-1,56%; late miscarriage-6,25%; fetal demise ≥ 1 fetus after 22 weeks: 4,69%; TOP ≥ 1 fetus: 7,81%; pre-term delivery: 60,94%; fetal anomalies ≥ 1 fetus: 9,38%; discordant growth: 23,44%; FGR ≥ 1 fetus: 20,31%; TTTS: 12,5%; TAPS-0%; TRAP-0%. The medium weight of the 1st and 2nd twin was, respectively, 2016,42g and 2023,12g; 52,72% of the newborns had a birth weight between 1500-2500g; 17,43% <1500g. There was necessity of internment in the UCERN in 44,95% of all cases, a stillbirth rate of 6,42% and a global mortality of 20,31%.

Conclusions: Broadly, the incidence of complications in this sample was concordant to that of other studies. However, it was verifiable a superior global mortality, due to a larger number of fetal demises associated with the main complications. MCBA pregnancies should be faced as high risk gestations, what makes indispensable determining the chorionicity of a twin pregnancy as soon as possible, so that eventual complications can be foreseen and, if necessary, intervened timely, in order to diminish the number of fetal losses and improve the survivors' prognostic.

Keywords: twins, monochorionic, biamniotic, complications, mortality

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

Introdução 1

Materiais e Métodos 3

Resultados 4

Discussão 8

Agradecimentos 15

Bibliografia 16

Introdução

A taxa de gravidez gemelar tem aumentado nos últimos anos, sendo vários os fatores que contribuem para o aumento da frequência deste tipo de gestação, nomeadamente o aumento da idade materna e a multiparidade. Esse aumento ocorre, essencialmente, à custa de gestações bi/plurizigóticas, no contexto do recurso a técnicas de reprodução medicamente assistida, contrariamente à incidência de gémeos monozigóticos que é mais constante (cerca de 1/3 das gestações múltiplas).

No que concerne aos gémeos monozigóticos, dependendo do momento de divisão do zigoto e da subsequente organização da placenta e das membranas fetais, o número de córions e cavidades amnióticas será diferente: se a divisão ocorrer nos primeiros 3 dias após a fertilização, a gestação será bicoriónica e biamniótica, à semelhança das gestações bizigóticas (25-30%); se ocorrer entre os 4 e os 8 dias a gestação será monocoriónica e biamniótica (65%); se entre o 9º e 12º dia a gravidez será monocoriónica e monoamniótica (<5%); exceccionalmente, a divisão poderá ocorrer após o 12º dia, originando os gémeos siameses^[1].

As gestações monocoriónicas estão sujeitas a um risco aumentado de complicações graves: algumas, comuns às gestações de feto único (aborto espontâneo, anomalias fetais congénitas, PPT, espontâneo ou não), outras, específicas da gemelaridade e, em particular do subtipo monocoriónico biamniótico (crescimento discordante entre fetos, RCF seletivo ou não, STFF, TAPS e TRAP).

Os gémeos monocoriónicos, ao partilharem a mesma placenta, trocam sangue entre si, através de anastomoses, sendo este fenómeno fisiológico enquanto essa troca for equilibrada. O desequilíbrio na transfusão de sangue entre ambos pode, portanto, explicar várias das complicações a que este tipo de gestação se encontra sujeita^[2]. Há três tipos de anastomoses: artério-arteriais (AA), artério-venosas (AV) e veno-venosas (VV). As anastomoses AA e VV permitem o fluxo de sangue bidirecional, dependendo de gradientes de pressão entre os gémeos, enquanto as anastomoses AV, localizadas mais profundamente no tecido placentário, apenas permitem o fluxo sanguíneo num sentido. As anastomoses AA ao permitirem o fluxo sanguíneo bidirecional, conduzem a um equilíbrio dos volumes sanguíneos entre os gémeos, reduzindo, por isso, o risco de STFF. Existem, no entanto, situações em que a própria anastomose AA pode funcionar como uma anastomose AV, como acontece quando existe uma estenose arterial severa que altera o gradiente de pressão na anastomose AA, passando esta a comportar-se como uma anastomose AV, em termos funcionais^[3].

O objetivo do presente trabalho é fazer um estudo retrospectivo observacional das gestações gemelares monocoriônicas biamnióticas vigiadas no HSM-CHLN, entre 2011 e 2016, incidindo em alguns pontos-chave, nomeadamente nas eventuais complicações ocorridas e qual o seu percurso/intervenções terapêuticas até ao desfecho da gravidez e a sua repercussão no período neonatal imediato.

Material e métodos

Foi feita uma análise retrospectiva das gestações gemelares monocoriônicas biamnióticas seguidas na CMMF do HSM-CHLN, Lisboa, ocorridas entre 2011 e 2016, no que respeita à história obstétrica e da gestação, complicações da respetiva gravidez e desempenho neonatal imediato. Em relação à história obstétrica e da gestação, avaliou-se a idade da grávida à data do parto, a paridade (primípara/múltipara), o modo de conceção (gravidez espontânea ou com recurso a técnicas de RMA) e a idade gestacional (IG) no parto. Relativamente às complicações da gravidez, foram incluídos os abortos espontâneos precoces (até às 12 semanas) e tardios (até às 22 semanas), as mortes fetais de, pelo menos, um feto (após as 22 semanas), as IMG (de ambos os fetos ou em contexto de feticídio seletivo), o PPT espontâneo ou iatrogénico, as anomalias fetais diretamente relacionadas ou não com a monozigotia, o crescimento discordante (diferença ponderal $\geq 20\%$), a RCF de, pelo menos, um feto, a STFF (diagnosticada com base nos critérios de Quintero), a TAPS e a TRAP. Quanto ao desempenho neonatal imediato procurou-se saber o peso de cada recém-nascido, o Índice de Apgar ao primeiro e quinto minutos (8-10 pontos – recém-nascido com boa adaptação à vida extra-uterina, 4-7 – recém-nascido com dificuldade de adaptação à vida extra-uterina leve a moderada, 0-3 – má condição geral/morte aparente), a existência de morte de um recém-nascido ou de ambos, a incidência de recém-nascidos com baixo peso (1500-2500g) e muito baixo peso ($<1500\text{g}$), discordância de crescimento (diferença ponderal $\geq 20\%$) e a necessidade de internamento na UCERN. Calculou-se, ainda, a mortalidade global ocorrida na amostra (perdas fetais na gravidez e nados mortos).

Para se obterem estes dados foi necessário pesquisar na base de dados da CMMF do HSM, bem como na base de dados da Ecografia. Foram excluídos todos os casos anteriores a 2011, aqueles que, tendo sido seguidos em CMMF, não tiveram o seu parto no HSM, impossibilitando a obtenção de dados relativos ao período neonatal imediato, aqueles que não tiveram seguimento na CMMF, os casos de gravidez trigemelar, aqueles que emigraram no decorrer da gestação e, por fim, os casos cuja gravidez ainda está em curso. Foram, assim, 64 os casos de gravidez monocoriônica biamniótica cujo acompanhamento no HSM-CHLN, lhes permitiu a inclusão neste estudo.

A pesquisa bibliográfica foi feita recorrendo a bases de dados recomendadas para o efeito: *PubMed*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, biblioteca do conhecimento online (*b-on*), *BioMed*, *Medline* e *UpToDate*, sendo pesquisados os artigos relevantes nos últimos 5 anos. Estas bases de dados foram acedidas entre Setembro e Dezembro de 2016, utilizando palavras, termos ou expressões relevantes para o tema a abordar.

Resultados

A presente análise considerou 64 gestações MCBA, das quais 57 evoluíram até ao momento do parto (89,06%), independentemente do seu desfecho ou do momento em que este ocorreu, desde que a partir das 22 semanas. No que toca à história obstétrica e da gestação, a idade materna média, na altura do parto foi de 32,45 anos. Em relação à paridade da gestante, esta era primípara em 33 dos casos considerados (51,56%) e múltipara em 31 (48,44%). Quanto ao modo de concepção, o recurso a técnicas de RMA ocorreu em 5 casos (7,81%), enquanto a gravidez espontânea fez os restantes 92,19%, com 59 casos.

Das 57 gestações que chegaram ao momento do parto, há a salientar que este foi pré-termo (espontâneo ou iatrogénico) em 39 casos (68,42%) e de termo em, apenas, 18 casos (31,58%). Destes 18 casos, quatro deles foram parto de feto único e, como tal, apenas catorze pares de gémeos nasceram com IG $\geq 37s$ (26,92%, considerando um total de 52 pares de gémeos). A idade gestacional no caso de prematuridade foi, ainda, subdividida por fases: com IG $< 24s$ ocorreram 3 partos (7,69%), IG $\geq 24s$ e $< 26s$ não houve nenhum nascimento, IG $\geq 26s$ e $< 28s$ ocorreu, apenas, um parto (2,56%), IG $\geq 28s$ e $< 30s$ ocorreram 3 partos (7,69%), IG $\geq 30s$ e $< 32s$ ocorreram 2 partos (5,13%), IG $\geq 32s$ e $< 34s$ ocorreram 6 partos (15,39%) e, por fim, com uma IG $\geq 34s$ e $< 37s$ ocorreram 24 partos (61,54%). Os valores percentuais foram considerados tendo em conta o total de nascimentos prematuros (39).

A história obstétrica e da gestação das grávidas em análise, bem como a idade gestacional no parto, são apresentadas nas tabelas 1 e 2.

	Total nº = 64
	Média/nº (%)
Idade materna	32,45
Paridade	
Primípara	33 (51,56%)
Múltipara	31 (48,44%)
Modo de concepção	
G. espontânea	59 (92,19%)
G. com recurso a técnicas de RMA	5 (7,81%)

Tabela 1 – História obstétrica e da gestação

	Total nº = 57
	Nº (%)
Idade gestacional no parto	
$\geq 37s$	18 (31,58%)
$< 37s$:	39 (68,42%)
$< 24s$	3 (7,69%)
$\geq 24s$ e $< 26s$	0 (0%)
$\geq 26s$ e $< 28s$	1 (2,56%)
$\geq 28s$ e $< 30s$	3 (7,69%)
$\geq 30s$ e $< 32s$	2 (5,13%)
$\geq 32s$ e $< 34s$	6 (15,39%)
$\geq 34s$ e $< 37s$	24 (61,54%)

Tabela 2 – Idade gestacional no parto

Em relação às complicações da gravidez, foi registado apenas 1 caso de aborto precoce (1,56%), tendo este ocorrido às 12 semanas e 4 casos de aborto tardio (6,25%), tendo 2 deles conduzido à perda de ambos os fetos (às 19 e 22 semanas) e os restantes dois à perda de apenas um

feto (às 17 e 18 semanas). A morte fetal após as 22 semanas, ocorreu em 3 das gestações consideradas (4,69%), tendo ocorrido a perda de ambos os fetos num dos casos (às 25 semanas) e nos restantes dois a morte de um só feto (ambos às 23 semanas). Estas perdas tiveram na sua base patologia grave: RCF ambos os fetos, STFF e RCF seletiva + STFF, respetivamente. Foram executadas 5 IMG (7,81%), duas de ambos os fetos – STFF precoce (15 semanas) e insuficiência cardíaca, anasarca e onfalocelo volumoso contendo fígado, estômago, intestino e, parcialmente, o coração num feto (16 semanas) - e três no contexto de feticídio seletivo – RCF seletivo (19 semanas), RCF seletivo + STFF precoce (16 semanas) e exonfalia, anomalias genitais e ausência de membro inferior direito de um dos fetos (15 semanas). O PPT complicou 39 do total das 64 gestações (60,94%), tendo sido espontâneo em 12 casos (18,75%) e iatrogénico em 27 (42,19%). Contudo, considerando o número efetivo de gestações em que o parto ocorreu, o PPT enquanto complicação afetou 39 de um total de 57 gestações (68,42%), tendo sido espontâneo em 21,05% e iatrogénico em 47,37% dos casos.

A presença de anomalias fetais, diretamente relacionadas com a monozigotia ou não, em, pelo menos, um dos fetos ocorreu em 6 gestações (9,38%). Foram elas: síndrome de bridas amnióticas em gestação de feto único; dilatação pielocalicial + hidronefrose em ambos os fetos; hipertrofia cardíaca + rins hiperecogénicos + anidrâmnios em gestação de feto único; insuficiência cardíaca + anasarca + onfalocelo volumoso envolvendo fígado, estômago, intestino e, parcialmente, o coração num dos fetos; exonfalia + anomalias genitais + ausência de membro inferior direito num dos fetos; displasia renal bilateral + anidrâmnios num feto. Os três primeiros casos progrediram sem intercorrências de relevo até ao final da gravidez, o quarto caso foi submetido a IMG de ambos os fetos às 16 semanas, o quinto caso foi alvo de feticídio seletivo às 15 semanas, seguido de morte do co-gémeo às 18 semanas. O desfecho do sexto caso referido foi marcado por PPT espontâneo às 23 semanas, com ambos os nados mortos.

O crescimento discordante ($\geq 20\%$) afetou 15 gestações (23,44%) e a RCF de, pelo menos, um feto ocorreu em 13 casos (20,31%), tendo sido seletiva em 10 casos (15,62%) e não seletiva em 2 (3,13%) casos. Ocorreu, ainda, 1 caso (1,56%) de RCF no feto sobrevivente de uma gestação marcada pela morte de um dos gémeos às 17 semanas. Destes 13 casos, 11 (84,62%) foram alvo de uma atitude expectante, tanto enquanto foi possível, com um desfecho favorável, exceto em 3 dos casos: PPT espontâneo às 23 semanas com ambos os nados mortos; morte de ambos os fetos às 25 semanas (RCF não seletiva); morte de um dos fetos às 23 semanas. Dos 13 casos, houve 2 (15,38%) com necessidade de feticídio selectivo, um às 19 semanas e o outro às 16 semanas, no contexto, também, de STFF precoce. Portanto, do total 15 fetos com RCF, 6 morreram (40%) e dos 10 com RCF seletiva morreram 4 (40%).

Quanto à STFF, esta afetou 8 gestações (12,5%), tendo a atitude clínica e o desfecho sido distintos: uma IMG às 15 semanas, um aborto às 22 semanas, morte de um dos gémeos às 23 semanas, PPT entre as 22 e 23 semanas com ambos os nados mortos, uma laqueação de anastomoses às 22 semanas com posterior morte de um dos fetos às 23 semanas, um feticídio seletivo no contexto, também, de RCF seletivo às 16 semanas e duas laqueações de anastomoses bem sucedidas. Portanto, em 3 dos 8 casos (37,5%) perderam-se ambos os gémeos, em 3 (37,5%) apenas um deles e, somente, em 2 casos (25%) ambos os gémeos sobreviveram, perfazendo uma mortalidade associada a esta complicação de 56,25% (9/16).

Na amostra considerada, não foram observados casos de TAPS ou TRAP.

Os dados relativos às complicações da gravidez encontram-se resumidos na tabela 3.

Das 57 gestações que chegaram ao momento do parto, resultou o nascimento de 104 gémeos (52 gestações) e 5 fetos únicos, perfazendo um total de 109 recém-nascidos e, portanto, uma taxa de mortalidade na gravidez de 14,84% (19/128). Relativamente ao desempenho neonatal imediato dos recém-nascidos, o peso médio do 1º gémeo foi 2016,42g, do 2º gémeo 2023,12g e dos fetos únicos 3019,6g. O Índice de Apgar ao primeiro minuto entre 8-10 verificou-se em 83 dos recém-nascidos (76,15%), entre 4-7 em 19 (17,43%) e entre 0-3 em 7 (6,42%). Ao quinto minuto o Índice de Apgar entre 8-10 verificou-se em 95 dos recém-nascidos (87,16%), entre 4-7 em 7 (6,42%) e entre 0-3 em 7 (6,42%), todos com IA de 0, traduzindo nados mortos (3 casos ambos os gémeos e 1 caso morte de, apenas, um dos gémeos). Restaram, portanto, 102 recém-nascidos com vida, registando-se 7 nados-mortos (7/109 - 6,42%) e uma mortalidade global (mortes na gravidez e nados-mortos) de 20,31% (26/128): dos 64 pares de gémeos incluídos, 48 (75%) resultaram na sobrevivência de ambos, 6 (9,38%) na sobrevivência de um gémeo e em 10 dos pares (15,62%) não houve sobreviventes.

Do total de 109 recém-nascidos, 64 (58,72%) apresentaram baixo peso e 19 (17,43%) muito baixo peso ao nascer, existindo, ainda, evidência de crescimento discordante, ao nascer, em 8 pares de gémeos (15,39% dos 52 pares). A necessidade de internamento, subsequente, na UCERN foi de 44,95% se considerarmos a totalidade dos recém-nascidos (49/109) e de 48,04% se considerarmos apenas a fração dos recém-nascidos com vida (49 casos). Os dados relativos ao período neonatal imediato podem ser consultados na tabela 4.

	Total n° = 64
	N° (%)
Aborto precoce ($\leq 12s$)	1 (1,56%)
Aborto tardio ($\leq 22s$)	4 (6,25%)
Ambos	2 (3,125%)
1 feto	2 (3,125%)
Morte fetal ($>22s$)	3 (4,69%)
Ambos	1 (1,56%)
1 feto	2 (3,13%)
IMG	5 (7,81%)
Ambos	2 (3,13%)
Feticídio seletivo	3 (4,68%)
PPT	39 (60,94%)
Esponâneo	12 (18,75%)
Iatrogénico	27 (42,19%)
Anomalias fetais	6 (9,38%)
Crescimento discordante ($\geq 20\%$)	15 (23,44%)
RCF	13 (20,31%)
Selectiva	10 (15,62%)
Ambos	2 (3,13%)
Feto único	1 (1,56%)
STFF	8 (12,5%)
TAPS	0 (0%)
TRAP	0 (0%)

Tabela 3 – Complicações da gravidez

	Total n° = 109
	Média/n° (%)
Condição geral dos RN	
Peso do 1° gêmeo	2016,42g
Peso do 2° gêmeo	2023,12g
Peso fetos únicos	3019,6g
Apgar 1'	
8-10	83 (76,15%)
4-7	19 (17,43%)
0-3	7 (6,42%)
Apgar 2'	
8-10	95 (87,16%)
4-7	7 (6,42%)
0-3	7 (6,42%)
Complicações período neonatal imediato	
1 nado morto	1 (0,92%)
2 nados mortos	3 (5,50%)
Baixo peso ($<2500g$)	64 (58,72%)
Muito baixo peso ($<1500g$)	19 (17,43%)
Crescimento discordante ($\geq 20\%$)	8 (15,39%)
Necessidade de internamento na UCERN	49 (44,95%)

Tabela 4- Período neonatal imediato

Discussão

Embora a multiparidade seja habitualmente apontada como um factor de risco para a ocorrência de gestações gemelares, nesta análise isso não se verificou, tendo mesmo o número de múltiparas (31) sido ligeiramente inferior ao das primíparas (33). Quanto ao modo de concepção 7,81% das gestações estudadas tiveram na sua base o recurso a técnicas de reprodução medicamente assistida (RMA). Embora bem conhecido e compreendido o aumento de risco de gravidez gemelar bi/plurizigótica aquando do recurso a técnicas de RMA, a existência de um aumento da probabilidade de gravidez gemelar monozigótica nestas circunstâncias e o mecanismo subjacente é controverso e menos claro. Tem existido, contudo, uma evidência crescente de que a gravidez monozigótica é mais provável neste contexto do que nas gestações espontâneas. A taxa de gémeos monozigóticos após concepção natural varia pouco, de acordo com a literatura, de 0,4% a 1,6%. De um modo geral, a incidência deste tipo de gémeos após técnicas de reprodução medicamente assistida é cerca de duas vezes maior do que quando a gravidez é espontânea^[4]. O principal motivo apontado para este aumento prende-se com a manipulação da zona pelúcida do embrião, que ocorre de forma diferente em técnicas como a ICSI ou a *assisted hatching*. Ambas as técnicas deixam pequenos defeitos na zona pelúcida, sendo que o embrião pode fazer um *bypass* aos seus próprios mecanismos de lise da zona pelúcida e herniar através destes defeitos, predispondo à monozigotia^[4]. Do mesmo modo, as técnicas de diagnóstico genético pré-implantatório têm sido relacionadas a um aumento da monozigotia, devido a pequenas quebras na zona pelúcida do embrião, associadas à biópsia do blastómero. Por outro lado, o número de dias até à transferência de embriões, também tem sido apontado como um possível fator predisponente à monozigotia. A cultura até ao estágio de blastocisto em mulheres com embriões de boa qualidade pode facilitar a seleção dos embriões a implantar, reduzir a implantação de embriões com aneuploidias^[5] e aumentar o número de nados vivos^[6]. Contudo, uma cultura que se prolongue até esse estágio, pode resultar num aumento de casos de monozigotia devido ao endurecimento da zona pelúcida, a qual levando à compressão da massa celular interna, pode induzir a divisão do embrião no momento do rompimento dessa região^[4]. Com o aumento da idade materna a zona pelúcida torna-se mais fina, o que facilita a protusão da massa celular interna, predispondo à monozigotia; como, de um modo geral, as mulheres mais velhas recorrem mais frequentemente a técnicas de reprodução medicamente assistida do que as suas congéneres mais novas, este é também um fator que pode explicar o aumento da monozigotia nos casos de recurso a técnicas de reprodução medicamente assistida, quando comparados com os de gestação espontânea.

Quanto à idade gestacional no parto, em 39 casos (68,42%) verificou-se PPT. Dentro destes, em 9 casos (15,79% do total de partos), o PPT ocorreu com uma IG <32 semanas, tanto no contexto

de PPT espontâneo como iatrogénico, mas principalmente à custa de casos de prematuridade extrema (<28s). Estes valores enquadram-se com os descritos na literatura, com incidências de PPT que variam entre 50^[7] e 65%^[8,9] e de PPT com IG <32 semanas entre 10^[7] e 16%^[10]. O PPT é a principal causa de morte e de complicações no período neonatal, com posteriores consequências no desenvolvimento da criança. Esse mesmo aspeto foi evidente a partir da análise dos resultados, na medida em que todos os nados-mortos se associaram à prematuridade com o consequente baixo peso associado, com 3 PPT espontâneos (22s+4d, 23s e 22s+1d) e um PPT iatrogénico às 26 semanas, com um nado morto. A elevada frequência de prematuridade extrema pode explicar o número de nados-mortos na amostra estudada (7/109 -6,42%), valor que se enquadra na literatura, como será referido adiante. No contexto de uma gravidez gemelar a probabilidade de PPT é maior do que numa gravidez de feto único (7,1%^[9]), independentemente do tipo de corionicidade, devido à excessiva distensão das fibras uterinas pelo útero gravídico, com maior incidência de PPT espontâneo. Por outro lado, devido às complicações inerentes à monocorionicidade há frequentemente necessidade de antecipar o momento do parto, contribuindo para um aumento adicional da ocorrência de PPT nesse tipo de gravidez gemelar, o que explica os dados obtidos.

Em 4 das gestações avaliadas (6,25%), ocorreu perda de, pelo menos, um dos fetos entre as 12 e as 22 semanas, configurando um quadro de aborto espontâneo tardio. Este valor é um pouco inferior ao correntemente descrito na literatura. A gravidez gemelar monocoriónica tem um risco muito aumentado de aborto tardio, quando comparada com a gravidez bicoriónica, apresentando taxas de 10%^[7]. Esta grande prevalência de abortos tardios neste tipo de gravidez pode ser explicada pelo maior número de complicações a que estas gestações estão sujeitas, quando comparadas com as bicoriónicas, com maior incidência de anomalias fetais e possibilidade de STFF. No caso específico desta análise: 2 dos casos ocorreram sem que se tenha encontrado uma causa (conduzindo a um caso de morte de um feto às 17 semanas e outro de ambos às 19 semanas); 1 ocorreu no contexto de STFF às 22 semanas conduzindo à perda de ambos os fetos e 1 às 18 semanas após feticídio seletivo devido a anomalias genitais, exofalos e ausência de membro inferior direito num feto. Quanto aos casos de aborto espontâneo precoce, a sua contextualização na literatura é difícil, na medida em que muitos destes abortos poderão ocorrer sem que a mulher saiba que está grávida ou, até mesmo, antes de corionicidade estar determinada, pelo que o facto de apenas ter sido registado um caso de aborto precoce às 12 semanas, não invalida que vários outros casos tenham ocorrido. Contudo, acredita-se que até 21% das gestações gemelares são complicadas quer por aborto, quer por perda de um dos gémeos precocemente na evolução da gravidez^[7]. Neste último cenário, o embrião e o saco gestacional são, em regra, reabsorvidos (*vanishing twin*), prosseguindo a gravidez como sendo de feto único.

A morte fetal após as 22 semanas de, pelo menos, um dos fetos ocorreu em 3 gestações (4,69%), mais especificamente dois casos (3,13%) de morte de um só feto (ambos às 23 semanas) e um caso (1,56%) de morte de ambos (25 semanas), sempre no contexto de complicações como RCF grave e/ou STFF. A incidência global de perda de um dos fetos após as 22 semanas é muito variável na literatura, mas estima-se que ocorra em 6,2% de todas as gravidezes gemelares^[11], com os gémeos monocoriônicos a contribuir para 50-70% dos casos^[12], complicando, assim, 3,1 a 4,3% das gestações monocoriônicas. Estas estão sujeitas a um risco aumentado de perda de um dos fetos em fases avançadas da gestação, devido às anastomoses vasculares placentárias^[9]. Nesta situação, os problemas potenciais para o gémeo sobrevivente aumentam significativamente e são tanto mais prováveis e graves quanto mais tarde essa perda ocorrer (mais notório a partir da 24ª semana). Nesse contexto o gémeo sobrevivente está em maior risco de PPT, complicações neurológicas a longo prazo e morte^[13]; mais especificamente, em caso de morte de um dos gémeos, o sobrevivente tem um risco de morte subsequente de 15% e de sequelas neurológicas de 26%^[14]. O mecanismo etiológico das lesões neurológicas pensa-se ser, essencialmente, a hipotensão e consequente hipoperfusão e hipóxia, resultante das alterações hemodinâmicas que ocorrem no momento da morte do co-gémeo, pois pode ocorrer exsanguinação do feto sobrevivente para a circulação do feto morto. Na presente análise ocorreu o nascimento de 2 fetos nestas condições e, apesar do risco conhecido, nenhum deles, à nascença, apresentava alterações indicativas de alguma lesão neurológica.

Relativamente a anomalias fetais estas encontraram-se em 6 casos, o que corresponde a 9,38% do total de gestações estudadas. As anomalias fetais estão presentes em cerca de 3% das gestações de feto único, contrastando com taxas que podem ultrapassar os 10% descritas nos gémeos monozigóticos^[7,10,15]. Na maioria dos casos, essas alterações são encontradas em apenas um dos fetos (alterações discordantes) e incluem defeitos cardíacos, do sistema nervoso central, génito-urinários, gastrointestinais e músculo-esqueléticos. As alterações discordantes, regra geral, resultam de uma divisão assimétrica da massa embrionária em fases muito precoces do desenvolvimento ou, então, de prejuízo da organogénese no contexto de desequilíbrios hemodinâmicos importantes, devido, por exemplo, às anastomoses vasculares características da monocorionicidade. As anomalias concordantes, embora mais raras, são mais frequentes nos gémeos monozigóticos.

No que toca ao crescimento discordante entre fetos, este afeta cerca de 20% dos gémeos e é, tipicamente, mais grave e frequente nos gémeos monocoriônicos, afetando entre 11 e 36% destes^[16]. Na casuística do presente estudo foram observados 15 casos (23,44%), o que está de acordo com o descrito na literatura. Por definição, todos os gémeos monocoriônicos são monozigóticos e, portanto, diferenças de crescimento baseadas no potencial genético de cada gémeo, não podem

explicar a discordância de crescimento, pois têm, teoricamente, o mesmo potencial. O crescimento discordante pode associar-se a uma placentação anormal com partilha desigual de massa placentária e inserção velamentosa do cordão umbilical. Tipicamente o gêmeo mais pequeno tem uma menor massa placentária associada e uma inserção velamentosa do cordão, enquanto o gêmeo maior apresenta-se com uma maior massa placentária e uma inserção central ou paracentral do cordão^[17]. Estudos placentários recentes têm sugerido que a distribuição coriovascular de um gêmeo monócórionico se pode relacionar com o tipo de inserção do cordão do gêmeo oposto^[18,19], estando as combinações discordantes associadas a um maior risco de discordância ponderal e partilha desigual de massa placentária. Quanto mais discordante a inserção dos cordões, maior o risco^[16]. Contudo, nos gêmeos monócórionicos biamnióticos é importante ter em conta a STFF como causa de crescimento discordante.

Na casuística do presente estudo, 13 gestações (20,31%) foram complicadas por RCF: em 10 casos (15,62%) essa RCF foi seletiva, em 2 casos (3,13%) afetou ambos os gêmeos e em 1 caso (1,56%) ocorreu numa gestação de feto único. Estes resultados estão em concordância com o descrito na literatura, com a RCF seletivo a afetar cerca de 10-15% dos gêmeos monócórionicos^[20,21,22], estando a RCF presente, em apenas, 2-5% das gestações de feto único. De um modo geral, a RCF seletiva está associada a uma partilha desigual de massa placentária entre os gêmeos, uma maior prevalência de inserção velamentosa do cordão umbilical e anastomoses AA de maior diâmetro^[23]. Trata-se de uma patologia com implicações clínicas importantes, devido à maior morbilidade e mortalidade dos recém-nascidos em causa, com frequente necessidade de cuidados neonatais diferenciados.

A STFF presente em 12,5% dos casos avaliados nesta análise, afeta 5-15% das gestações monócórionicas biamnióticas^[21,24,25,26]. As placentas da STFF caracterizam-se por uma baixa prevalência de anastomoses AA^[23]. As anastomoses VV também podem desempenhar um papel importante na patogénese da STFF, principalmente na ausência de anastomoses AA, visto que os vasos venosos são mais afetados pela pressão externa devido à sua menor resistência, podendo atuar como anastomoses AV, contribuindo para a doença^[3]. Não raramente, a STFF associa-se a RCF seletiva grave do gêmeo dador, tendo-se verificado em 25% dos casos acometidos, neste estudo. Sem atitude terapêutica, a STFF tem uma taxa de mortalidade de, aproximadamente, 90%^[24,27]. A ablação seletiva de anastomoses é a terapêutica preferencial para a STFF, contudo, existem casos em que o feticídio seletivo pode ter indicação (casos de STFF grave, quando a morte de um dos fetos parece iminente ou quando outras terapêuticas falharam) e visa evitar a exsanguinação aguda do feto sobrevivente, em caso de morte do co-gêmeo. Nesta análise a mortalidade associada a esta complicação foi de 56,25%, com sobrevivência de ambos os gêmeos em apenas 25% dos casos.

Contudo, a ablação a laser de anastomoses é, extensamente, descrita como capaz de garantir a sobrevivência dos dois gémeos em 35-70% dos casos^[21,27,28,29,30], com uma sobrevivência global entre 55-82,5%^[21,24,31,32]. Esta discrepância pode dever-se ao facto da amostra ser pequena e de, em alguns casos, a morte ter ocorrido antes da intervenção fetoscópica, de forma inesperada e sem que o estado dos fetos o permitisse prever, à custa, nomeadamente de um aborto às 22 semanas e de um PPT entre as 22 e 23 semanas, com ambos os nados mortos, ou seja, nem todos os casos com indicação foram submetidos a ablação laser das anastomoses.

Não foi identificado nenhum caso de TAPS neste estudo, pelo que a sua frequência foi inferior à descrita na literatura. A TAPS é caracterizada pela presença de uma grande discrepância no nível de hemoglobina entre os gémeos, na ausência da discordância de volume de líquido amniótico necessária para o diagnóstico de STFF. Pode ocorrer espontaneamente ou após terapêutica para a STFF. A forma espontânea complica 3-5% das gestações gemelares monocoriónicas, enquanto a forma pós-laser complica 2-13% dos casos de STFF^[2]. Associa-se a placentas com poucas e minúsculas anastomoses AV e baixa prevalência e dimensão de anastomoses AA^[3].

A TRAP é uma malformação rara, afetando 1% das gestações monocoriónicas^[33]. Dada a sua raridade e a reduzida dimensão da amostra estudada, o facto de não ter sido encontrado nenhum caso desta patologia é concordante com o descrito na literatura. Pensa-se que o mecanismo subjacente seja a existência de uma anastomose AA ou VV de alto débito, a qual suporta o desenvolvimento de um feto anormal (acárdico), sem a qual este não teria substrato para se desenvolver^[33]. Desta forma, um dos fetos apresenta-se sem estrutura cardíaca (*perfused twin*), sendo a sua circulação mantida pelo coração do feto normal (*pump fetus*). O prognóstico é reservado, não só para o feto acárdico, como também para o dador com taxas de mortalidade, na ausência de correção intra-uterina, na ordem dos 55%^[34].

Todas estas complicações permitem-nos perceber a elevada taxa de mortalidade global (mortes na gravidez e nados mortos) que foi de 20,31% (26/128): dos 64 pares de gémeos incluídos, 48 (75%) resultaram na sobrevivência de ambos, 6 (9,38%) na sobrevivência de um gémeo e em 10 dos pares (15,62%) não houve sobreviventes. Este valor é superior ao descrito em outros estudos, envolvendo um maior número de casos, nos quais a mortalidade se situa entre 8 e 12%^[22,35,36,37]. No presente estudo 6,42% dos recém-nascidos foram nados-mortos, existindo estudos mais representativos a apresentarem valores entre os 3 e os 6% na gravidez gemelar monocoriónica biamniótica^[10,38], como consequência indissociável das complicações que lhe são inerentes, principalmente o PPT. Apesar da frequência de nados-mortos nesta análise se situar ligeiramente acima do encontrado noutros estudos, essa diferença não explica a discrepância de mortalidade

global encontrada, a qual apenas poderá ser devida à mortalidade durante a gravidez. Neste contexto, vale a pena salientar a mortalidade associada às principais complicações deste tipo de gestação, cuja incidência na amostra foi semelhante à de outros estudos, pelo que, apenas, uma maior mortalidade associada às mesmas poderá explicar esta diferença: dos 16 fetos afetados por STFF, 9 morreram (56,25%); dos 10 fetos afetados por RCF seletiva, 4 morreram (40%); dos 7 fetos com alguma anomalia (6 gestações), 3 deles foram submetidos a interrupção médica da gravidez (42,86%). Destas três complicações, todas apresentaram uma mortalidade superior à encontrada noutros estudos, com valores de 35-38% para a STFF^[9,22], cerca de 30% para a RCF seletiva^[39,40] e 40% para as anomalias fetais^[22]. Esta discrepância pode, pelo menos em parte, ser explicada pelo facto da amostra ser pequena, o que faz com que pequenas variações em termos absolutos se reflita em importantes diferenças nos valores percentuais.

O peso médio dos recém-nascidos (1º gémeo: 2016,42g e 2º gémeo: 2023,12g) não foi substancialmente discrepante em relação a outros estudos, que apresentam pesos médios entre 2018g e 2161g^[10,15,22]. Contudo, é importante não esquecer que, entre diferentes populações, o potencial de crescimento é, também, distinto. Na amostra estudada 58,72% (64) dos recém-nascidos apresentaram baixo peso e 17,43% (19) muito baixo peso, com valores descritos em outros estudos concordantes, com 50-56%^[22,37,41] para o baixo peso e entre 13 e 19%^[15,22,37,41] para o muito baixo peso. Por fim, 44,95% dos recém-nascidos desta análise necessitaram de internamento na UCERN, enquanto os valores rondam os 43% a 51%, noutros estudos, envolvendo uma maior amostra^[10,15].

Como qualquer estudo, também este tem pontos fortes e limitações. Como ponto forte, destaca-se a inclusão de um conjunto bem definido de gestações gemelares monocoriónicas biamnióticas, as quais foram acompanhadas durante todo o curso da gravidez num hospital terciário, com experiência na orientação de gravidez de alto risco. Todavia, como principal limitação aponto o tamanho da amostra estudada, o qual a torna menos representativa para uma concreta avaliação de determinadas complicações mais raras como a TAPS ou TRAP, apesar de, ainda assim, ser útil na avaliação do atual prognóstico deste tipo de gestação. Por fim e, embora, haja indicação para muitas destas crianças serem acompanhadas especificamente pela neuropediatria, o que se verifica é que, em grande parte dos casos, isso não acontece ou, então, esse acompanhamento ocorreu noutros centros que não o de acompanhamento da gravidez, dificultando uma avaliação cuidada do ponto de vista neurológico, a longo prazo. Sugere-se, por isso, a realização de estudos adicionais, tendo em vista obter informação sobre o seu neurodesenvolvimento ao longo da infância e adolescência, a fim de melhor avaliar o prognóstico deste tipo de gestação e a eficácia das atuais medidas aplicadas em caso de complicação.

Concluindo, a gravidez monocoriônica biamniótica deve ser encarada como uma gestação de alto risco, que deve ser acompanhada em locais com experiência na orientação deste tipo de situações. Para tal é indispensável a determinação da corionicidade de uma gestação gemelar tão cedo quanto possível, de forma a antever eventuais complicações e, se necessário, intervir atempadamente, de forma a diminuir o número de perdas fetais e a melhorar o prognóstico dos sobreviventes.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao meu orientador, Dr. Rui Marques de Carvalho, pelo seu apoio, disponibilidade e prontidão em prestar qualquer tipo de esclarecimento no decorrer da realização do trabalho, o que foi imprescindível para que este pudesse ser realizado. Agradeço, também, à Dra. Luísa Pinto, da CMMF do HSM-CHLN, pela ajuda que me deu a completar a base de dados original proveniente da Ecografia, ao fornecer-me os dados da CMMF; bem como aos administrativos da CMMF e do Puerpério, indispensáveis na obtenção de alguns dados que não estavam presentes nos processos e na exclusão de casos que não cumpriam critérios de inclusão para a realização do estudo.

Por fim, agradeço a toda a minha família e amigos, sem os quais todo o percurso teria sido mais difícil.

Bibliografia

1. Wohlmuth, C., Gardiner, H., Diehl, W., Hecher, K. (2016). *Fetal cardiovascular hemodynamics in twin-twin transfusion syndrome*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica; 95: 664-671.
2. Sueters, M., Oepkes, D. (2014). *Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anemia-polycythemia sequence and twin reversed arterial perfusion sequence*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology; 28: 215-226.
3. Couck, I., Lewi, L. (2016). *The Placenta in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome and Twin Anemia Polycythemia Sequence*. Twin Research and Human Genetics; 19 (3): 184-190.
4. Sobek, A., Prochazka, M., Klaskova, E., Lubusky, M., Pilka, R. (2016). *High incidence of monozygotic twinning in infertility treatment*. Biomed Papers; 160 (3): 358-362.
5. Adler, A., Lee, H., McCulloh, D., Ampeloquio, E., Clarke-Williams, M., Wertz, B. (2014). Blastocyst culture selects for euploid embryos: comparison of blastomere and trophectoderm biopsies. Reprod Biomed Online; 28: 485-491.
6. Glujovsky, D., Blake, D., Farquhar C., Bardach, A. (2012). Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. The Cochrane Database of Systematic Reviews; Issue 7. Art. No.: CD002118.doi:10.1002/14651858.CD002118.pub4.
7. Long, E., Ferriman, E. (2016). Twin pregnancy. Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine; 26 (2): 38-45.
8. Burgess, J., Unal, E., Nietert, P., Newman, R. (2014). Risk of late preterm stillbirth and neonatal morbidity for monochorionic and dichorionic twins. American Journal of Obstetrics and Gynecology; 210 (6): 578.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.003.
9. Griffiths, P., Sharrack, S., Chan, K., Bamfo, J., Williams, F., Kilby, M. (2015). Fetal brain injury in survivors of twin pregnancies complicated by demise of one twin as assessed by *in utero* MR imaging. Prenatal Diagnosis; 35: 583-591.
10. Sullivan, A., Hopkins, P., Weng, H-Y., Henry, E., Lo, J., Varner, M., Esplin, M. (2012). Delivery of monochorionic twins in the absence of complications: analysis of neonatal outcomes and costs. American Journal of Obstetrics & Gynecology; 206: 257.e1-7.
11. Shek, N., Hillman, S., Kilby, M. (2014). Single-twin demise: Pregnancy outcome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology; 28: 249-263.

12. Blickstein, I., Perlman, S. (2013). Single fetal death in twin gestations. *Journal of Perinatal Medicine*; 41: 65-69.
13. Mackie, F.L., Morris, R.K. and Kilby, M.D. (2016). Fetal Brain Injury in Survivors of Twin Pregnancies Complicated by Demise of One Twin: A Review. *Twin Research and Human Genetics*; 19(3): 262–267.
14. Hillman, S., Morris, R., Kilby M. (2011). Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*; 118: 928-940.
15. Kosinska-Kaczynska, K., Szymusik, I., Bomba-Opón, D., [et al]. (2016). Perinatal outcome according to chorionicity in twins – a Polish multicenter study. *Ginekologia Polska*; 87 (5): 384-389.
16. Cambiaso, O., Zhao, D., Abasolo, J., Aiello, H., Oepkes, D., Lopriore, E., Otano, L. (2016). Discordance of cord insertions as a predictor factor of discordant fetal growth in monochorionic twins. *Placenta*; 47: 81-85.
17. Lopriore, E., Pasman, S., Klumper, F., Middeldorp, J., Walther, F., Oepkes, D. (2012). Placental characteristics in growth-discordant monochorionic twins: a matched case-control study. *Placenta*; 33 (3): 171-174.
18. Chu, S., Mao, Q., Shapiro, S., Luks, S., De Paeppe, M. (2013). Correlation between cord insertion type and chorionic villus vascularization of the co-twin in diamniotic-monochorionic twin pregnancies. *Early human development*; 89 (4): 243-247.
19. De Paepe, M., Shapiro, S., Hanley, L., Chu, S., Luks, F. (2011). Correlation between cord insertion type and superficial choriovasculature in diamniotic-monochorionic twin placentas. *Placenta*; 32 (11): 901-905.
20. Valsky, D., Eixarch, E., Martinez, J., Crispi, F., Gratacós, E. (2011). Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*; 15: 342-348.
21. Diehl, W., Diemert, A., Hecher, K. (2014). Twin-twin transfusion syndrome: Treatment and outcome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*; 28: 227-238.
22. Fichera, A., Prefumo, F., Stagnati, V., Marella, D., Valcamonico, A., Frusca, T. (2015). Outcome of monochorionic diamniotic twin pregnancies followed at a single center. *Prenatal Diagnosis*; 35: 1057-1064.

23. Zhao, DP., Villiers, SF., Slaghekke, F., Walther, FJ., Middeldorp, JM., Oepkes, D., Lopriore, E. (2013). *Prevalence, size, number and localization of vascular anastomoses in monochorionic placentas*. Placenta; 34: 589-593.
24. Mullers, S., McAuliffe, F., Kent, E., Carroll, S., Mone, F., Breslin, N., Dalrymple, J., [et al]. (2015). Outcome following selective fetoscopic laser ablation for twin to twin transfusion syndrome: an 8 year national collaborative experience. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology; 191: 125-129.
25. Quintero, R., Kontopoulos, E., Chmait, R. (2016). Twin-to-twin Transfusion Syndrome: Definition, Staging and Ultrasound Assessment. Twin Research and Human Genetics; 19 (3): 175-183.
26. Halvorsen, C., Mohlkert, L., Norman, M., Sonesson, S. (2014). Childhood cardiac outcome after intrauterine laser treatment of twin-twin transfusion syndrome is favourable. Foundation Acta Paediatrica; 104: 252-258.
27. Dunn, W., Allwood, J., Mieghem, T., Morris, R., Mackie, F., Fox, C., Kilby, M. (2016). Carbohydrate and fatty acid perturbations in the amniotic fluid of the recipient twin of pregnancies complicated by twin-twin transfusion syndrome in relation to treatment and fetal cardiovascular risk. Placenta; 44: 6-12.
28. Slaghekke, F., Lopriore, E., Lewi, L., [et al]. (2014). Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-twin transfusion syndrome: an open label randomized controlled trial. The Lancet; 383: 2144-2150.
29. Valsky, D., Eixarch, E., Martinez, J., [et al]. (2012). Fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation. Fetal Diagnosis and Therapy; 31: 30-34.
30. Roberts, D., Neilson, J., Kilby, M., Gates, S. (2014). Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews; Issue 1. Art. No.: CD002073.
31. Walsh, C., McAuliffe, F. (2012). Recurrent twin-twin transfusion syndrome after selective fetoscopic laser photocoagulation: a systematic review of the literature. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; 40: 506-512.
32. Gaerty, K., Greer, R., Kumar, S. (2015). Systematic review and metaanalysis of perinatal outcomes after radiofrequency ablation and bipolar cord occlusion in monochorionic pregnancies. American Journal of Obstetrics & Gynecology; 213 (15): 637-643.

33. Chalouhi, G., Stirnemann, J., Salomon, L., Essaoui, M., Quibel, T., Ville, Y. (2012). Specific complications of monochorionic twin pregnancies: twin-twin transfusion syndrome and twin reversed arterial perfusion sequence. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*; 15: 349-356.
34. Nizyaeva, N., Kostyukov, K., Gladkova, K., Kulikova, G., Shchegolev, A. (2016). Role of twin reversed arterial perfusion syndrome in the development of fetus acardius. *Arkhiv Patologii*; 78 (4): 54-57.
35. Dias, T., Contro, E., Thilaganathan, B., Khan, H., Zanardini, C., Mashud-Doman, S., Bhide, A. (2011). Pregnancy Outcome of Monochorionic Twins: Does Amniocity Matter?. *Twin Research and Human Genetics*; 14 (6): 586-592.
36. Kristiansen, M., Joensen, B., Ekelund, C., Petersen, O., Sandager, P. with the Danish Fetal Medicine Study Group. (2015). Perinatal outcome after first-trimester risk assessment in monochorionic and dichorionic twin pregnancies: a population-based register study. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*; 122: 1362-1369.
37. Nakayama, S., Ishii, K., Kawaguchi, H., Hayashi, S., Hidaka, N., Murakoshi, T., Mitsuda, N. (2012). Perinatal outcome of monochorionic diamniotic twin pregnancies managed from early gestation at a single center. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*; 38 (4): 692-697.
38. Russo, F., Pozzi, E., Pelizzoni, F., Todyrenchuck, L., Bernasconi, D., Cozzolino, S., Vergani, P. (2013). Stillbirths in singletons, dichorionic and monochorionic twins: a comparison of risks and causes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*; 170: 131-136.
39. Rustico, M., Consonni, D., Faiola, S., Schena, V., Scelsa, B., Introvini, P., Righini, A., [et al]. (2016). Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: changing patterns in umbilical artery Doppler flow and outcomes. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. doi: 10.1002/uog.15933
40. Rodo, C., Silvia, A., Sanchez-Duran, M., Sanz, T., Carreras, E. (2011). Monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction: how to counsel patients in the era of invasive fetal therapy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*; 38 (1): 238-239.
41. Tul, N., Verdenik, I., Novak, Z., Srsen, T., Blickstein, I. (2011). Prospective risk of stillbirth in monochorionic-diamniotic twin gestations: a population based study. *Journal of Perinatal Medicine*; 39: 51-54.

